



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3313991 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/64 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C07K 14/745 (2006.01)
C12N 15/52 (2006.01)
C12N 15/864 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.10.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.17
(86)	European Application Nr.	16815331.0
(86)	European Filing Date	2016.06.23
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.02
(30)	Priority	2015.06.23, US, 201562183599 P 2016.03.30, US, 201662315453 P 2016.05.18, US, 201662338315 P 2016.06.10, US, 201662348781 P 2016.06.13, US, 201662349572 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	The Children's Hospital of Philadelphia, 3401 Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA 19104, USA
(72)	Inventor	HIGH, Katherine A., 201 Greenway Lane, Merion Station, Pennsylvania 19066, USA ANGUELA, Xavier, 08034 Barcelona, Spainia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	MODIFIED FACTOR IX, AND COMPOSITIONS, METHODS AND USES FOR GENE TRANSFER TO CELLS, ORGANS AND TISSUES
(56)	References Cited:	WO-A1-2017/075619, WO-A2-01/98482, WO-A2-2015/013313, US-A1- 2014 271 550 HODGES, BRADLEY L. ET AL.: "Long-term transgene expression from plasmid DNA gene therapy vectors is negatively affected by CpG dinucleotides", MOLECULAR THERAPY, vol. 10, no. 2, 2004, pages 269 - 278, XP004660564 ROGERS, GEOFFREY L. ET AL.: "Role of the vector genome and underlying factor IX mutation in immune responses to AAV gene therapy for hemophilia B.", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 12, no. 1, 2014, pages e25, XP021174606 DATABASE GenBank [O] 24 June 2004 (2004-06-24), XP055462427, Database accession no. AAS99242.1 HALBERT, CHRISTINE L. ET AL.: "Adeno-associated virus type 6 (AAV6) vectors mediate efficient transduction of airway epithelial cells in mouse lungs compared to that of AAV2 vectors", JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 75, no. 14, 2001, pages 6615 - 6624, XP002595613

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

5 Patentkrav

1. Rekombinant adenoassosiert virus-(rAAV)-vektor omfattende et genom og et kapsid, hvor rAAV-vektorens genom omfatter en nukleinsyre omfattende en ikke naturlig forekommende nukleotidsekvens som koder humant faktor IX-protein, hvor nukleotidsekvensen koder det samme humane faktor IX-proteinet som kodes av nukleotidsekvensen i SEKV. ID NR.:10, og er minst 85% identisk med nukleotidsekvensen i SEKV. ID NR.:10, og hvor rAAV-vektorens kapsid omfatter et VP1-protein omfattende aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.:4.
2. rAAV-vektor ifølge krav 1, hvor nukleotidsekvensen som koder humant faktor IX protein er minst 90% identisk med nukleotidsekvensen i SEKV. ID NR.:10.
3. rAAV-vektor ifølge krav 1 eller 2, hvor den ikke naturlig forekommende nukleotidsekvensen som koder humant faktor IX-protein har et redusert antall CpG-di-nukleotider sammenliknet med villtypen sekvens som koder human faktor IX.
4. rAAV-vektor ifølge ethvert av de foregående krav, hvor nukleinsyren videre omfatter minst ett element valgt fra gruppen bestående av: en AAV-(Adeno-Associated Virus)-ITR-(Inverted Terminal Repeat), et ekspresjonskontrollelement funksjonelt forbundet med nukleotidsekvensen som koder humant faktor IX-protein, en polynukleotid-stuffer og en transkripsjonsterminator.
5. rAAV-vektor ifølge krav 4, hvor ekspresjonskontrollelementet fører til uttrykkelse i lever og omfatter en promoter og eventuelt en enhancer.
6. rAAV-vektor ifølge krav 4 eller 5, hvor nukleinsyren omfatter en ITR fra AAV2-serotypen, en promoter og enhancer som fører til ekspresjon i lever funksjonelt forbundet med nukleotidsekvensen som koder humant faktor IX-protein, en polyadenyleringssekvens, en transkripsjonsterminator og eventuelt en andre AAV2-ITR, hvor AAV2-ITR'en er posisjonert 5' i promoteren og enhanceren eller 3' i transkripsjonsterminatoren.
7. rAAV-vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor nukleotidsekvensen som koder humant faktor IX-protein er avbrutt av et intron.

- 5 8. rAAV-vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor nukleinsyren videre omfatter en polynukleotid-stuffer.
9. rAAV-vektor ifølge krav 5 eller 6, hvor promoteren er en human alfa1-antitrypsin-(AAT)-promoter og enhanceren er en apolipoprotein E-(ApoE) HCR-1- eller HCR-2-enhancer.
- 10 10. rAAV-vektor ifølge krav 5, 6 eller 9, hvor promoteren omfatter nukleotidsekvensen i SEKV. ID NR.:15.
11. rAAV-vektor ifølge krav 5, 6, 9 eller 10, hvor enhanceren omfatter nukleotidsekvensen i SEKV. ID NR.:14.
- 15 12. rAAV-vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 6-11, hvor AAV2-ITR'en omfatter en av AAV2-ITR-sekvensene som finnes i nukleotidsekvensen i SEKV. ID NR.:26.
- 20 13. rAAV-vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 7-12, hvor intronet omfatter nukleotidsekvensen i SEKV. ID NR.:17.
14. rAAV-vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 7-12, hvor nukleotidsekvensen som koder humant faktor IX-protein og intronet omfatter nukleotidsekvensen i SEKV. ID NR.:25.
- 25 15. rAAV-vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14 omfattende, i rekkefølge, en ApoE HCR-1-enhancer, en AAT-promoter, den ikke naturlig forekommende nukleotidsekvensen som koder humant faktor IX-protein, en polyadenyleringssekvens, en AAV2-ITR posisjonert 5' i enhanceren eller 3' i polyadenyleringssekvensen, og eventuelt en andre AAV2-ITR i den motsatte posisjonen.
- 30 16. rAAV-vektor ifølge krav 15, hvor ApoE HCR-1-enhancerens nukleotidsekvens omfatter nukleotidene 152-472 i SEKV. ID NR.:12, AAT-promoterens nukleotidsekvens omfatter nukleotidene 482-878 i SEKV. ID NR.:12, nukleotidsekvensen som koder humant faktor IX-protein omfatter nukleotidene 908-995 og 2434-3731 i SEKV. ID NR.:12, polyadenyleringssekvensens
- 35 nukleotidsekvens omfatter nukleotidene 3820-4047 i SEKV. ID NR.:12, og AAV2-ITR'ens nukleotidsekvens omfatter en av AAV2-ITR-sekvensene som finnes i nukleotidsekvensen i SEKV. ID NR.:26.

5 17. rAAV-vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16, omfattende nukleotidene 142-4096 i SEKV. ID NR.:12.

18. rAAV-vektor ifølge et hvilket som helst av kravene 8-12 og 16, hvor nukleotidsekvensen som koder humant faktor IX-protein er avbrutt av et intron.

10

19. rAAV-vektor ifølge krav 18, hvor intronet omfatter nukleotidsekvensen i SEKV. ID NR.:17.

20. rAAV-vektor ifølge krav 18, hvor nukleotidsekvensen som koder humant faktor IX-protein og intronet omfatter nukleotidsekvensen i SEKV. ID NR.:25.

15

21. rAAV-vektor ifølge ethvert av de foregående krav, hvor rAAV-vektorens genom er enkelttrådet.

22. rAAV-vektor ifølge ethvert av de foregående krav, hvor nukleotidsekvensen som koder humant faktor IX-protein er minst 90% identisk med nukleotidsekvensen i SEKV. ID NR.:10.

20

23. Farmasøytisk sammensetning omfattende rAAV-vektoren ifølge ethvert av de foregående krav for bruk ved behandling av hemofili B.